

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА



НІКОЛЕНКО ОЛЕНА ЄВГЕНІВНА

УДК: 616.126.42:116.379-008.64:611.018.22

**РОЛЬ ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ В РЕГУЛЯЦІЇ
ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ПРОЛАПС
МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНАУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ**

14.01.02– внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
Корж Олексій Миколайович,
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України,
завідувач кафедри загальної практики –
сімейної медицини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Пасієшвілі Людмила Михайлівна,
Харківський національний
медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри загальної практики –
сімейної медицини та внутрішніх хвороб;

доктор медичних наук, професор
Рудик Юрій Степанович,
ДУ «Національний Інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»,
завідувач відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних
захворювань.

Захист відбудеться «24» вересня 2021 року о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитися у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «23» серпня 2021 року

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



Тетяна ЛЯДОВА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проплапс мітрального клапану (ПМК) є одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань у молодому віці, його розповсюдженість у популяції складає 3-12 % (Mecarocci V. et al., 2016; Althunayyan A. et al., 2019). Він є окремою нозологічною одиницею згідно з ICD-10 Version: 2010 – 134.1 Mitral (valve) prolapse. ПМК є основною причиною кардіохірургічних втручань з приводу мітральної регургітації та аритмій високого ступеня (Perazzolo M. et al., 2016; Рубаненко А.О. та співав., 2019), що свідчить про його клінічну значимість (Клеменов О.В., 2017). У діагностиці ПМК, оцінці його дисфункції та показників внутрішньосерцевої кінетики домінуючими являються методи ехокардіодіагностики (Lee A.P., et al., 2017).

Патологічні зміни при ПМК асоціюються з дисембріогенетичними особливостями обміну та порушенням регуляторної рівноваги сполучної тканини (СТ) (Земцовський Е.В. та співав., 2017) і реалізуються переважно на рівні позаклітинного матриксу, представленого глікопротеїновими волокнами (колаген, еластин) та протеогліканами, зокрема сульфатованими глікозоаміногліканами (ГАГ) (Захватов О.М. та співав., 2018). Біомаркерами метаболізму колагену є вільний і пептиднозв'язаний оксипролін (ВОП, ПЗОП) (Pavlov S.B. et al., 2016). Сульфатовані ГАГ, займаючи особливе місце у обмінних процесах СТ, являються чутливим маркером вже на ранніх стадіях патологічного фіброгенезу, накопичуючись в екстрацелюлярному матриксі. Різні фракції ГАГ відрізняються специфічністю щодо різних тканинних структур. До складу I фракції ГАГ входять хондроїтин-6-сульфати, які переважно містяться у хрящах та сухожиллях, до II фракції ГАГ входять хондроїтин-4-сульфати, які частково містяться у артеріях еластичного типу та клапанах серця та дерматансульфати, які містяться у шкірі та у серцевих клапанах. До III фракції ГАГ входять гепарансульфати, які є складовою базальних мембран кровоносних судин та мають антикоагулянтні властивості (Хвисюк О.М. та співав., 2016).

Наявність декількох патологічних станів, які стосуються різних систем та органів, обумовлюють ризик ускладнень, втрати працездатності і смертності, знижують можливість ефективного контролю та прогнозу його перебігу, що починає реалізовуватися вже у молодому віці (Свищенко Є.П., 2016; Bozkurt V. et al., 2016; Cassell A. et al., 2018). Дисметаболічні процеси щодо сполучної тканини та порушення вуглеводного обміну часто взаємопов'язані, мають синергічний вплив на розвиток поліорганної патології та перебіг коморбідних хвороб. Останнім часом все більш чітко виявляється зв'язок між патологією СТ, розвитком та перебігом цукрового діабету (ЦД). Ускладнення діабету, можуть сприяти прискореному розвитку дегенеративних змін мітрального клапану, відображаючи мультифакторність патологічних впливів (Алімова І.Л. та співав., 2016).

При переважно позитивній клінічній картині ПМК у разі його ускладненого перебігу, який безпосередньо обумовлений розвитком міокардіофіброзу та міксоматозної дегенерації (МД) клапанного апарату серця, виникає загроза серцевої недостатності, фатальних аритмій, синкопальних

станів (Bui A.H. et al., 2016; Nalliah C.J. et al., 2018).

Несприятливий розвиток ПМК пов'язаний з міокардіофіброзом та міксоматозною дегенерацією губчастого шару стулок клапану. Ріст рівня сульфатованих ГАГ призводить до гіпергідратації, яку посилює гіперглікемія, до прогресування набрякості позалітинного матриксу та деградації мікроструктури мітрального клапану (МК) та міокарду лівого шлуночка (ЛШ) через порушення процесу фібрилогенезу (Kitkungvan D. et al., 2018).

Фактори росту фібробластів (FGF) контролюють регенеративні властивості фібробластів. Проводяться дослідження щодо ролі основного фактору росту фібробластів (FGF-2) у формуванні патологічних порушень сполучної тканини структур серця в ембріогенезі і в постнатальному періоді (Zimering M.B. et al., 2018). Однак досліджень ролі FGF-2 у розвитку морфофункціональних змін в клапанах і міокарді внаслідок дисметаболічних процесів вивчено недостатньо, не вирішено питання щодо взаємозв'язку між регуляторним впливом FGF-2 на обмін колагену, аміногліканів і ризиком несприятливого перебігу ПМК на тлі ЦД І типу.

Виходячи з вищезазначеного є актуальним вивчення ролі у ранній діагностиці та прогнозуванні ускладненого перебігу ПМК при ЦД біомаркерів FGF-2, ВОП, ПЗОП, фракцій ГАГ та ЕхоКГ-показників внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Вивчення клініко-патогенетичних механізмів розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини у ремоделюванні еластично-тканинних структур організму людини» (номер державної реєстрації 0112U001027, строк 2012 – 2014 рр.) та «Ремоделювання еластично-тканинних структур при ранній діагностиці уражень серця при недиференційованої дисплазії сполучної тканини у молодих осіб з дисметаболічними зрушеннями» (№ держреєстрації 0116U002834, строк 2016 – 2020 рр.). Здобувачка брала участь у клінічному обстеженні хворих, формуванні баз даних для статистичної обробки, у підготовці результатів досліджень до друку, впровадженні їх до роботи в закладах практичної охорони здоров'я, провела патентно-інформаційний пошук.

Мета дослідження: Оптимізувати та підвищити ефективність діагностики та прогнозування ускладненого перебігу ПМК у поєднанні з ЦД І типу шляхом уточнення ланок патогенезу дисплазії сполучної тканини клапанного апарату серця на підставі дослідження рівня FGF-2, показників обміну сполучної тканини, ехокардіографічних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки серед осіб молодого віку.

Завдання дослідження:

1. Вивчити розповсюдженість ПМК, фенотипічних ознак дисплазії СТ серед осіб молодого віку та поширеність фенотипічних ознак дисплазії СТ серед осіб з ПМК.

2. Провести порівняльний аналіз показників обміну колагену ВОП, ПЗОП

та основної речовини СТ загального вмісту ГАГ та їх фракцій у хворих з ПМК, ЦД 1 типу і у пацієнтів з поєднанням цих патологій.

3. Визначити концентрацію FGF-2 в сироватці крові хворих на ПМК та ЦД 1 типу.

4. Встановити структурно-функціональні зміни міокарду хворих із коморбідним перебігом ПМК та ЦД I типу.

5. Проаналізувати характер взаємозв'язків між FGF-2 та параметрами структурно-функціонального стану серця при ПМК у поєднанні з ЦД I типу.

6. Дослідити прогностичне значення FGF-2 та показників обміну колагену ВОП, ПЗОП та показників основної речовини СТ загального вмісту ГАГ та їх фракцій при синтопії ПМК та ЦД I типу.

Об'єкт дослідження: пролапс мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом I типу.

Предмет дослідження: клініко-функціональні показники обстежених пацієнтів, розповсюдженість ПМК, поширеність фенотипічних ознак дисплазії СТ в студентській популяції та серед осіб з ПМК, показники структурно-функціонального стану серця, рівні FGF-2, ВОП, ПЗОП та загального вмісту ГАГ та їх фракцій, їх прогностична значимість щодо ускладненого перебігу ПМК.

Методи дослідження: загальноклінічні, клініко-епідеміологічні, лабораторні (в т.ч. імуноферментні), інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено взаємозв'язок показників структурно-функціональних параметрів МК та міокарду ЛШ з рівнем FGF-2 у хворих з ПМК, ЦД 1 типу і пацієнтів з поєднанням цих патологій, а також з тривалістю діабету.

Встановлено роль, як діагностичних маркерів, показників обміну СТ у пацієнтів з коморбідною патологією (ЦД I типу та ПМК). Виявлено порушення балансу катаболічних і синтетичних процесів в екстрацелюлярному матриксі СТ, яке проявляється підвищенням вмісту II та III фракцій сульфатованих ГАГ, зміною у порівнянні з контролем співвідношення ВОП\ПЗОП зі збільшенням частки ПЗОП.

Встановлено значення кардіотропного регулятора фібрилогенезу FGF-2 при співставленні з показниками ВОП, ПЗОП та фракцій ГАГ щодо зрушень в обміні колагену та основної речовини СТ при коморбідній патології, встановлено роль FGF-2 у прогнозуванні розвитку диспластичної дегенерації МК та ремоделювання ЛШ.

Встановлена популяційна розповсюдженість ПМК та поширеність зовнішніх фенотипічних ознак дисплазії СТ серед осіб молодого віку та при ПМК.

Встановлено високу прогностичну значущість FGF-2, Індексу відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ), Індексу відношення суми показників II та III фракцій ГАГ до показників контролю (ВФГАГ₂₊₃/к) щодо несприятливого перебігу ПМК із супутнім ЦД I типу за допомогою бінарної регресійної моделі щодо виникнення структурно-функціональних пошкоджень.

Практична значимість отриманих результатів. Визначення Індексу

ВТСЛШ $>40,0$ дозволяє лікарю практичних закладів охорони здоров'я підвищити ефективність ранньої діагностики структурної перебудови міокарда ЛШ та прогнозувати характер перебігу захворювання при ПМК з супутнім ЦД І типу.

Відношення ВОП/ПЗОП $<1,22$ є критерієм виділення групи ризику щодо дегенеративних процесів СТ МК та міокарду ЛШ.

Запропоновано Індекс ВФГАГ2+3/к, значення якого $>1,46$ свідчить про порушення метаболічних процесів в основній речовині СТ.

Виявлені інформативні показники структурно-функціональних характеристик МК та міокарду ЛШ щодо ранньої діагностики ускладненого перебігу ПМК з ЦД І типу.

Для прогнозу ускладненого перебігу ПМК та ЦД І щодо ремоделювання міокарда та дегенерації мітрального клапану запропоновано регресійну модель, яка включає рівні показників регуляторів фібрилогенезу, метаболізму СТ та ЕхоКГ, чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність несприятливого перебігу захворювання.

Результати дослідження впроваджені у науково-дослідний процес Національного Інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України (20.04.21), Національного Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України (28.12.20) та в практичну роботу терапевтичних відділень наступних лікувальних закладів: КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради (17.06.21), КНП «Міська поліклініка № 8» Харківської міської ради (26.02.21).

Особистий внесок дисертанта. Автор самостійно проведено аналітичний огляд джерел науково-медичної та методологічної інформації за темою роботи, сформульована основна робоча гіпотеза, мета та завдання дослідження, сформовано основну методологію роботи, визначено та реалізовано основні методи дослідження, написані усі розділи дисертації. Дисертанткою особисто проведено набір матеріалу, його аналітичну обробку, реалізовано усі клінічні дослідження. Здобувачкою розроблено карти обстеження пацієнтів, заповнено первинну медичну документацію.

Автором особисто проведено системний аналіз і наукову інтерпретацію отриманих результатів, сформульовано висновки і запроваджено рекомендації для впровадження в клінічну практику отриманих результатів дослідження. Особисто оформлені результати дослідження та сформульовані основні положення дисертації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації представлено на Міжнародних науково-практичних конференціях: «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Харків, 20 квітня 2018 р.), «Щорічні терапевтичні читання, неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (Харків, 22 квітня 2021 р.), «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (Київ, 1-2 жовтня 2020 р.), конференції молодих вчених «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (22 травня 2020 р.), науково-практичній конференції «Досягнення та

перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання) у рамках реалізації науково-освітнього проєкту «Український ендокринологічний практикум» (4-5 березня 2021 р.), XVIII міжнародній науковій конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (23 квітня 2021 р.)

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України (з них 1 одноосібно), 1 стаття у іноземному журналі та 7 тез у матеріалах конференцій.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 163 сторінках машинописного набору та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями і 20 рисунками. Список використаних джерел містить 235 найменувань, з них 31 – кирилицею і 204 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження охоплювало 98 пацієнтів віком від 18 до 33 років, з яких 29 осіб, що склали 1 групу мали ізольований ПМК і проходили обстеження на базі ЦПМСД ХНУ імені В. Н. Каразіна та КНП ХМР «Міська студентська лікарня» в період 2015–2018 років. 33 хворих на ПМК в поєднанні з ЦД I типу склали 2 групу; 36 хворих на ізольований ЦД I типу – 3 групу. Пацієнти знаходилися на лікуванні в ендокринологічному відділенні ХОР КНП «Обласна клінічна лікарня» в період 2018-2020 р.р. Важкі ускладнення, які є проявом тяжкого перебігу захворювання, були виключені. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи.

Для реалізації мети та поставлених завдань виконано проспективне дослідження хворих на ЦД I типу. Середній вік хворих, що увійшли у дослідження, складав $27,3 \pm 1,1$ рік. Середня тривалість ЦД становила $9,8 \pm 0,63$ роки.

З метою проведення аналізу розповсюдженості ПМК та інших фенотипічних ознак дисплазії СТ, їх поширеності серед осіб з ПМК, а також для встановлення ризику наявності ПМК при дисплазії СТ проведено популяційне дослідження «випадок-контроль» для оцінки відношення шансів (ВШ) наявності ПМК, було обстежено 372 особи, з них 251 жінка та 121 чоловік, віком від 18 до 28 років, середній вік склав $22,4 \pm 1,3$ роки.

Всім хворим для оцінки особливостей перебігу ПМК та ЦД виконувалось комплексне клінічне, клініко-лабораторне та інструментальне дослідження відповідно до діючих протоколів надання допомоги при ЦД, проведення ехокардіографії (ЕхоКГ), біохімічного аналізу крові з визначенням маркерів порушення обміну сполучної тканини (вільний і пептиднозв'язаний

оксипролін, загальний вміст та фракції глікозоаміногліканів); визначення біомаркеру FGF-2 у сироватці крові.

Діагноз ПМК встановлювали за ехокардіографічними критеріями L. Freed та співавт. (2002), R. Wopow та співавт. (2006); фенотипічні прояви дисплазії СТ – за наявності скелетних, шкірних та суглобових ознак згідно Т. І. Кадуріній (2009), сколіозу – за тестом Адамса (1998), астенічний тип конституції (АТК) встановлювався за М. В. Черноруцьким (1928), індекс маси тіла (ІМТ) та дефіцит маси тіла (ДМТ) при ІМТ <18,5 встановлювався за критеріями WHO: Global Database on Body Mass Index (2006). Діагноз ЦД І типу встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 1021 від 27 червня 2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих».

Рівні вільного оксипроліну (ОП) та пептиднозв'язаного ОП у сироватці крові визначали за методом П. Н. Шараєва (2009), калібрувальний розчин ОП здійснювали за реактивами Pierce (Голландія). Фракції глікозаміноглікансульфатів (ГАГ) у сироватці крові визначали за методом М. Р. Штерн (1982). Концентрацію FGF-2 у плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням набору реагентів Quantikine (Human FGF basic Immunoassay) виробництва R&D Systems, Inc (США) у відділі експериментальної фармакології та токсикології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данілевського НАМН України».

Статистичну обробку даних здійснено згідно підходів до медико-біологічних досліджень в рамках доказової медицини. Для перевірки нормальності розподілу даних було застосовано критерій Колмогорова-Смирнова. Кількісні дані були представлені як середнє \pm стандартне відхилення. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Оцінка достовірності різниці середніх проводилась з використанням критерію Стюдента (t) для кількісних ознак, критерію χ^2 Пірсона – для якісних показників. Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції Пірсона. Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення функціональних ушкоджень МК та ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом був використаний метод логістичної регресії. Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів бінарної регресійної моделі проводилася за допомогою статистики Вальда, рівень значущості для всіх перевіряємих гіпотез $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Для встановлення поширеності ПМК та зовнішніх ознак дисплазії СТ проведено популяційне епідеміологічне дослідження: розповсюдженість ПМК склала 12,6%, інших кардіальних проявів дисплазії СТ – 5,9%, з них додаткових хорд (ДХ) – 3,2%, пролапсу трикуспідального клапану (ПТК) – 2,7%. Поширеність зовнішніх дисплазій СТ, склала 41,7%, з них: гіпереластичність шкіри (ГЕШ) – 18,3%, сколіоз (СК) – 12,9%, плоскостопість (ПС) – 11,6%, гіпермобільність суглобів (ГМС) – 11,0% (рис. 1). Поєднання диспластичних ознак відмічалось у чверті обстежених – 25,8%.

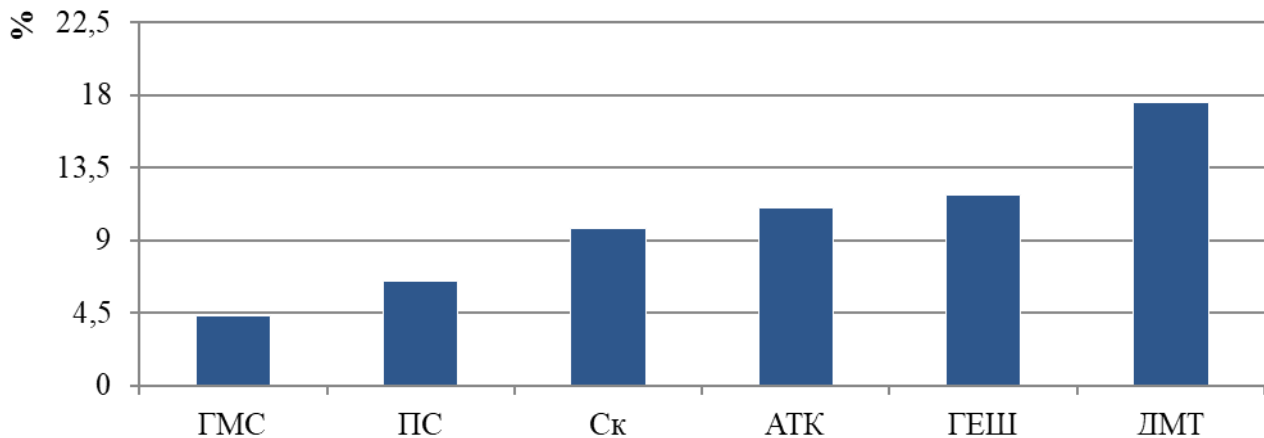


Рис. 1 Розповсюдженість зовнішніх ознак дисплазії СТ, астенічного типу конституції та дефіциту маси тіла.

Встановлено поширеність зовнішніх та кардіальних ознак ДСТ при ПМК (рис. 2).

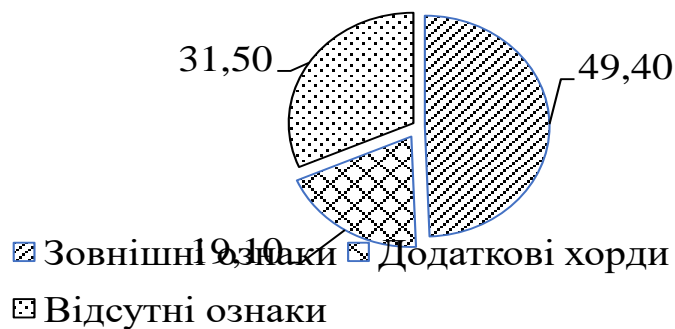


Рис. 2 Розповсюдженість кардіальних та зовнішніх ознак ДСТ при ПМК

Серед 47 осіб з ПМК було 28 жінок (59,6%) та 19 чоловіків (40,4%), середній вік склав $23,6 \pm 1,2$ роки.

Поширеність дисплазій серед них була 68,5% (32 особи), з них ДХ мали 19,1% (9 осіб). Зовнішні дисплазії відмічалися у 23 осіб, що склало 49,4%, з них: ГЕШ – 17,0%, ГСМ – 12,8%, СК – 21,3%, ПС – 6,4%. Поєднання ПМК з декількома диспластичними ознаками мало місце у 12,8%.

Для встановлення популяційного ризику зовнішніх диспластичних ознак СТ щодо наявності ПМК в ході дослідження «випадок-контроль» для оцінки ВШ була встановлена тіснота причинно-наслідкового зв'язку між наявністю або відсутністю фенотипічних ознак СТ-дисплазії та шансів виявлення ПМК (табл.1). Так ВШ щодо наявності ПМК при ПС склало $0,516 \pm 0,620$, при ГЕШ склало $1,067 \pm 0,413$; при ГМС – $1,409 \pm 0,472$, при Ск ВШ щодо наявності

ПМК склало $2,376 \pm 0,395$, що в 2,4 рази більше шансів виявлення ПМК у осіб без зовнішніх ознак дисплазії СТ, а нижня межа ДІ $>1,0$.

ВШ при ДМТ щодо ПМК склало $1,182 \pm 0,415$.

ВШ при АТК щодо ПМК склало $3,483 \pm 0,394$, що в 3,5 рази перевищували шанси виявлення ПМК у осіб без зовнішніх ознак дисплазії СТ.

При поєднанні АТК та Ск ВШ склав $5,250 \pm 0,504$, що в 5 разів більше шансів виявлення ПМК у осіб без зовнішніх ознак дисплазії СТ, а нижня межа ДІ $> 1,0$.

Отримані дані свідчать про високі шанси наявності ПМК при виявленні Ск, АТК та їх поєднанні, які в 2,4; 3,5 та 5,2 рази вищі ніж в середньому у популяції, що робить доцільним при цих формах ДСТ проведення ЕхоКГ дослідження з метою виявлення ПМК, враховуючи значну вірогідність його безсимптомного перебігу.

Таблиця 1

ВШ щодо виявлення ПМК в залежності від наявності зовнішніх диспластичних ознак СТ

Показник	ВШ	ДІ
ПС	0,516	[0,168; 1,907]
ГЕШ	1,067	[0,475; 2,396]
ДМТ	1,182	[0,524; 2,665]
ГМС	1,409	[0,559; 3,552]
СК	2,376	[1,094; 5,156]*
АТК	3,483	[1,610; 7,535]*
АТК + СК	5,250	[1,955; 14,097]*

Примітка: * - нижня межа ДІ $> 1,0$.

Особливості метаболізму колагену досліджувалися за показниками ВОП та ПЗОП (рис. 3). Рівень ВОП серед осіб з ізольованим ПМК (1 група) склав $14,37 \pm 2,69$ ммоль/л, серед осіб з ЦД без супутнього ПМК (3 група) – $15,10 \pm 1,21$ ммоль/л, серед хворих на ПМК з ЦД (2 група) мало місце більш значуще перевищення цього показника $17,98 \pm 2,02$ у порівнянні з контролем $13,2 \pm 1,16$ ммоль/л.

Більш інформативними щодо розбіжностей між групами обстежених були рівні ПЗОП. Рівень цього показника був достовірно вищим серед осіб з коморбідною патологією 2 групи хворих $16,06 \pm 1,54$ ммоль/л у порівнянні з 1-ю групою ПМК без ЦД – $10,18 \pm 1,85$ ммоль/л ($p < 0,02$) та контролем – $8,7 \pm 0,81$ ммоль/л ($p < 0,01$). У 3 групі рівень ПЗОП був достовірно вищим тільки у порівнянні з контролем – $12,38 \pm 1,34$ ммоль/л проти $8,7 \pm 0,81$ ммоль/л відповідно, ($p < 0,05$).

Співвідношення рівнів ВОП та ПЗОП, яке певною мірою відображає баланс синтезу колагену та його розпаду у хворих 2 групи було нижчим на 35,7% ніж у контролі і на 25,9% нижчим ніж при ізольованому ПМК, що кореспондує з відносним переважанням катаболічних процесів в обміні СТ при ПМК у поєднанні з ЦД.

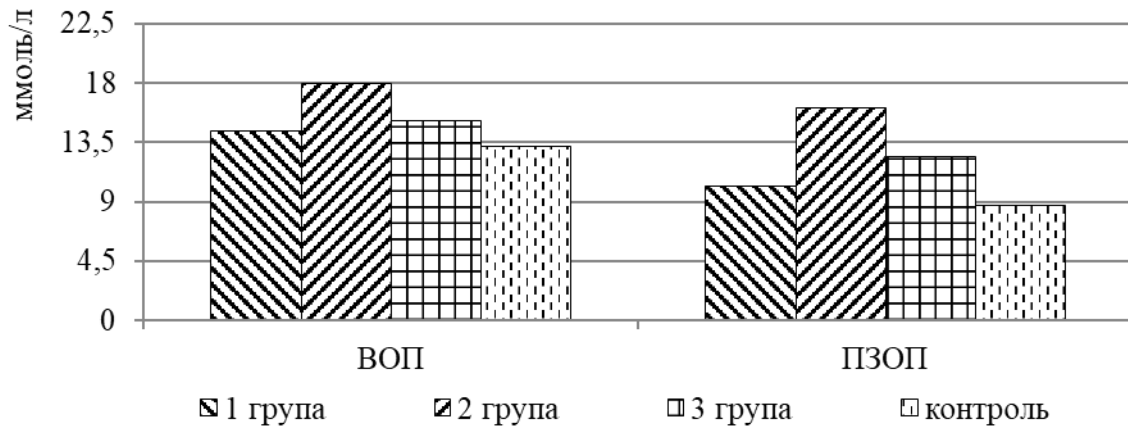


Рис. 3 Рівні вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну в групах хворих

Для дослідження стану основної речовини СТ досліджували загальний вміст ГАГ та фракцій ГАГ в сироватці крові (рис. 4). Так, загальний вміст ГАГ у порівнянні з контролем $9,7 \pm 0,62$ ош був вищим в усіх групах хворих, а саме при ізольованому ПМК – $11,75 \pm 0,83$ ош, ізольованому ЦД – $12,07 \pm 1,04$ ош і найвищим при їх поєднанні – $13,32 \pm 1,59$ ош, ($p < 0,05$). Між самими групами хворих розбіжності у показниках не носили статистично значимого характеру.

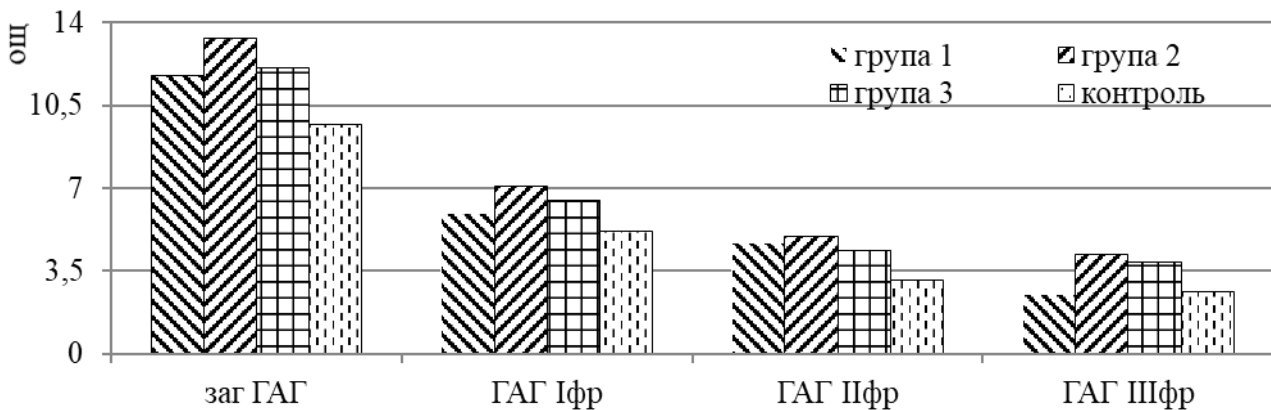


Рис. 4 Показники загальних ГАГ та їх фракцій в групах хворих

Рівні І фракції ГАГ, яка представлена в агрегані основного компоненту хрящового позаклітинного матриксу в групах обстеження та контролі були наступними: 1 група – $5,94 \pm 1,47$ ош; 2 група – $7,06 \pm 2,34$ ош; 3 група – $6,46 \pm 3,28$ ош; контроль – $5,19 \pm 1,08$ ош.

Рівні ІІ фракції ГАГ, яка представлена в основній речовині СТ клапанного апарату серця, в осіб з ПМК в 1 групі склали $4,96 \pm 0,59$ ош та у 2 групі – $4,35 \pm 1,83$ ош у порівнянні з контролем – $3,14 \pm 0,2$ ош ($p < 0,05$).

Рівні ІІІ фракції ГАГ були вищими у хворих на ЦД І типу і склали у 2 групі $4,2 \pm 0,6$ ош та у 3 групі – $3,9 \pm 0,5$ у порівнянні з контролем $2,61 \pm 0,4$ ош ($p < 0,05$), незалежно від наявності, чи відсутності ПМК, що пояснюється розміщенням цих біополімерів у базальних мембранах мікросудин. Зрушення у

обміні ІІІ фракції ГАГ можуть мати відношення до однієї з ланок патогенезу діабетичної ангіопатії.

Таким чином, при поєднанні ПМК та ЦД, на відміну від ізолюваного ПМК, значення ІІ та ІІІ фракцій ГАГ були достовірно вищими у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Індекс відношення ІІ+ІІІ фракції ГАГ з рівнями ІІ+ІІІ фракції ГАГ (ІВФГАГ) = $\text{ГАГІІ}_2 + \text{ГАГІІІ}_2 / \text{ГАГІІ}_\text{к} + \text{ГАГІІІ}_\text{к}$, де – 2- група з коморбідною патологією, к- контроль. У 1 групі ІВФГАГ склав $1,25 \pm 0,24$, у 2 групі хворих з коморбідною патологією – $1,59 \pm 0,37$. Оскільки нижня межа ДІ ІВФГАГ при коморбідній патології складає 1,46, перевищення цього показника може свідчити про порушення метаболічних процесів в основній речовині СТ.

Рівень основного фактору росту фібробластів – FGF2 (рис. 5) у 1-й групі склав $18,11 \pm 0,21$ пг/мл, у 2-й групі хворих – $23,8 \pm 0,27$ пг/мл, у 3-й групі – $15,31 \pm 0,24$ пг/мл, у контрольній групі – $14,20 \pm 0,22$ пг/мл. Достовірна різниця у рівнях FGF-2 була між 1 і 2 групами та у порівнянні цих груп з контролем ($p < 0,01$).

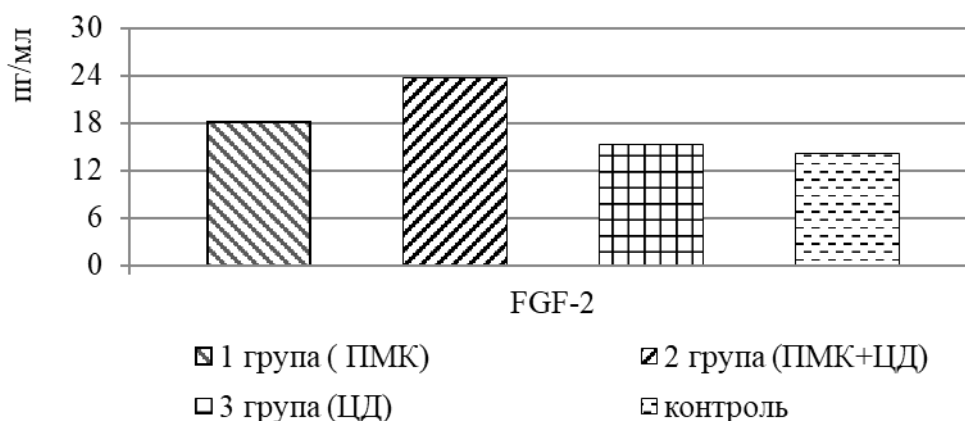


Рис. 5 Рівні FGF-2 в досліджуваних групах хворих

Серед осіб з тривалістю ЦД понад 10 років рівень FGF-2 склав 19,64 пг/мл і був достовірно вищим ніж у хворих на діабет з тривалістю <10 років, де він склав 18,89 пг/мл та ніж у контрольній групі – $14,20 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,05$).

Встановлено високий кореляційний зв'язок між рівнем FGF-2 та показниками обміну колагену ВОП та ПЗОП серед осіб з мономорбідним ПМК та з ЦД 1 типу (табл. 2).

Проаналізовано ехокардіографічні показники (ЕХП) мітральної дисфункції та параметри лівого шлуночка при ПМК. Ступінь пролабування стулок МК в 1 групі склав: 4 мм – серед 20,8% обстежених, 5 мм – серед 75%, 6 мм – серед 4,2%; у 2 групі: 4 мм – серед 24,1%, 5 мм – серед 65,5%, 6 мм – серед 10,3% обстежених. Для осіб з ПМК був встановлений ступінь мітральної регургітації.

Коефіцієнти кореляції Пірсона щодо FGF-2 та ВОП, ПЗОП

Показник	1 група (ізолюваний ПМК), (n=24)	р	2 група (ПМК+ЦД1), (n=29)	р
ВОП	0,729	<0,001	0,813	<0,001
ПЗОП	0,865	<0,001	0,857	<0,001

Для хворих 1 групи регургітація 0-1 ступеня відмічалася серед 20,8% обстежених, 1 ступеня – серед 75%, 1-2 ступеня – серед 4,2%; у 2 групі: регургітація 0-1 ступеня – серед 58,6% обстежених, 1 ступеня – серед 11,1%, 1-2 ступеня – серед 10,3% обстежених. Потовщення стулок МК в 1 групі хворих відмічалася серед 16,7% обстежених, у 2 групі – серед 13,8% ($p>0,1$). Щодо показників, які асоціюються зі структурно-функціональними змінами ЛШ, достовірні відмінності торкалися товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), ударного об'єму (УО) ЛШ та товщини задньої стінки (ЗС) ЛШ. Так, в 2 групі хворих у порівнянні з контролем товщина МШП була $8,8 \pm 0,14$ мм проти $8,3 \pm 0,20$ мм ($p<0,05$), товщина ЗСЛШ – $8,7 \pm 0,11$ і $8,2 \pm 0,17$ мм відповідно ($p<0,05$) та УО ЛШ – $55,3 \pm 1,52$ мл і $60,6 \pm 1,84$ мл відповідно ($p<0,05$). Індекс відносної товщини стінки (ІВТС) ЛШ, який асоціюється з ремоделюванням його сполучнотканинного каркасу та розраховується як відношення суми товщини МШП і ЗС ЛШ до кінцеводіастолічного розміру (КДР) ЛШ, у хворих 2 групи перевищував показник щодо 1 групи та групи контролю (0,40 проти 0,38 і 0,34 відповідно) за рахунок достовірно більшої товщини МШП – $8,8 \pm 0,14$ мм і товщини ЗС ЛШ – $8,7 \pm 0,11$ мм, ($p<0,05$) у порівнянні з 1 групою – відповідно $8,3 \pm 0,15$ мм і $8,1 \pm 0,10$ мм та контролем – відповідно $8,3 \pm 0,20$ мм і $8,2 \pm 0,17$ мм.

Був проведений кореляційний аналіз Пірсона щодо взаємозв'язку рівня FGF-2 з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки серед осіб з ПМК без ЦД 1 типу та за умов коморбідної патології (табл. 3).

Для 1 групи найбільше значення коефіцієнта кореляції, яке носило характер помітного кореляційного зв'язку, мало місце між рівнем FGF-2 та ступенем пролабування стулок МК – 0,663 ($p<0,001$). Для 2 групи з коморбідною патологією мав місце високої сили кореляційний зв'язок між рівнем FGF-2 та усіма наведеними у таблиці ЕхоКГ показниками ($p<0,001$).

Було досліджено залежність рівня FGF-2 та величину основних ЕхоКГ показників від тривалості ЦД з моменту маніфестації клінічних проявів. Хворі з тривалістю ЦД ≤ 10 років склали підгрупи 2.1 та 3.1, з тривалістю діабету >10 років склали підгрупи 2.2 та 3.2. Серед осіб з тривалістю діабету >10 років (підгрупи 2.2 + 3.2) рівень FGF-2 – $19,71 \pm 0,25$ пг/мл достовірно перевищував цей показник у хворих з тривалістю хвороби ≤ 10 років (підгрупах 2.1 + 3.1) – $18,89 \pm 0,21$ пг/мл ($p<0,05$). Найвищим рівень FGF-2 був у підгрупі 2.2 – $24,22 \pm 0,49$ пг/мл у порівнянні з підгрупою 3.1 – $14,97 \pm 0,26$ пг/мл та групою контролю $14,20 \pm 0,22$ пг/мл ($p<0,01$).

Таблиця 3

**Коефіцієнти кореляції Пірсона щодо FGF-2 та показників
внутрішньосерцевої гемодинаміки**

Показник	1 група (ізолюваний ПМК), (n=24)	p	2 група (ПМК+ЦД1), (n=29)	p
МШП, мм	0,591	<0,002	0,742	<0,001
Товщина ЗСЛШ, мм	0,631	<0,001	0,769	<0,001
Ступінь пролабування стулок МК, мм	0,663	<0,001	0,634	<0,001
ІВТСЛШ	0,653	<0,001	0,854	<0,001

Рівень FGF-2 у хворих підгрупи 3.2 переважав тільки порівняно з контролем – відповідно $15,65 \pm 0,31$ та $14,2 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$). При ЕхоКГ обстеженні встановлено, що у підгрупі 2.1 у порівнянні з підгрупою 2.2 відмічається збільшення товщини МШП ЛШ – відповідно $9,2 \pm 0,21$ та $8,7 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$), а також товщини ЗС ЛШ – $8,8 \pm 0,20$ проти $8,2 \pm 0,17$ мм ($p < 0,05$); достовірного характеру не носили розбіжності між підгрупами 2.2 і 2.1 щодо КДО ЛШ – відповідно $90,7 \pm 2,9$ та $87,00 \pm 3,75$ мм та КСО ЛШ – відповідно $34,10 \pm 1,22$ та $32,70 \pm 1,74$ мм ($p > 0,1$).

В залежності від наявності чи відсутності структурних змін серця та його клапанного апарату у групі хворих на ПМК з ЦД І типу були зіставлені показники внутрішньосерцевої гемодинаміки (табл. 4).

Таблиця 4

**Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки в залежності від
наявності структурних змін ЛШ та МК**

Показник	Підгрупа 2а (n=17)	Підгрупа 2б (n=12)	Контрольна група (n=22)
Середній вік, роки	$25,9 \pm 1,3$	$27,1 \pm 1,2$	$23,1 \pm 1,1$
КДР ЛШ, мм	$45,2 \pm 0,6$	$42,6 \pm 0,7$	$46,0 \pm 0,9$
КСР ЛШ, мм	$30,1 \pm 0,5$	$28,2 \pm 0,5$	$30,7 \pm 0,7$
КДО ЛШ, мл	$93,6 \pm 3,0$	$82,0 \pm 3,0$	$93,9 \pm 2,2$
КСО ЛШ, мл	$35,5 \pm 1,4$	$30,3 \pm 1,3$	$36,5 \pm 1,0$
МШП, мм	$8,6 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,2$	$8,3 \pm 0,2$
Товщина ЗСЛШ, мм	$8,6 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,2$	$8,2 \pm 0,2$
Ударний об'єм, мл	$58,4 \pm 1,8$	$51,7 \pm 2$	$60,6 \pm 1,8$
Ступінь пролабування стулок МК, мм	$4,6 \pm 0,1$	$5,1 \pm 0,1$	-

Для цього 2 групу поділили на дві підгрупи: 2а, в яку увійшли 17 хворих без структурних змін стулок мітрального клапану, ознак ремоделювання ЛШ (ІВТСЛШ $< 0,40$) та 2б, в яку увійшли 12 хворих зі структурними змінами

стулок МК або диспластичними змінами інших клапанів серця. У підгрупі 2б порівняно з підгрупою 2а виявлено більші розбіжності щодо ІВТСЛШ – відповідно 0,42 і 0,38 та показників, за якими його розраховують: КДР – відповідно $42,60 \pm 0,65$ і $45,20 \pm 0,64$ мм ($p < 0,05$), товщина МШП – відповідно $9,20 \pm 0,24$ та $8,60 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$). Щодо 1-ї групи у порівнянні з підгрупою 2б різниця була статистично значущою за величиною ЗС ЛШ – відповідно $8,1 \pm 0,1$ та $8,90 \pm 0,23$ мм ($p < 0,05$), товщиною МШП – відповідно $8,30 \pm 0,11$ та $9,20 \pm 0,24$ мм, та КДР – $45,60 \pm 0,51$ та $42,60 \pm 0,65$ мм ($p < 0,05$).

Виявлено достовірну різницю щодо рівнів FGF-2 між підгрупами 2а і 2б – відповідно $22,8 \pm 0,30$ пг/мл та $25,2 \pm 0,33$ пг/мл ($p < 0,01$). Збільшення концентрації FGF-2 чітко корелювало із синтопією ПМК та діабету за наявності структурно-функціональних дефектів клапанів СТ-каркасу ЛШ.

Отримані результати демонструють предикативний вплив дисембріогенетичних та дисметаболических факторів сполучнотканинного та вуглеводного обміну на ускладнений перебіг ПМК. Інформативність біомаркерів, презентуючих регуляторні та метаболічні механізми поетапної реалізації патологічного процесу, зростає при синтопії ПМК та цукрового діабету. Це демонструє доцільність своєчасного виявлення порушень обміну сульфатованих ГАГ та ПЗОП у поєднанні з аналізом рівнів FGF-2 та тривалість діабету у якості предикторів дегенеративних процесів клапанного апарату серця при сполучнотканинній дисплазії та ЦД.

З'ясування прогностичної значущості рівнів FGF-2, Індексу ВТСЛШ, Індексу ВФАГ, які було встановлено при визначенні клініко-діагностичних параметрів, клінічних, лабораторних (ІФА та біохімічних досліджень), ехокардіографічних даних, виконано за допомогою регресійного аналізу з використанням бінарної логістичної регресії методом Вальда. Серед 60 пацієнтів з ПМК та ЦД I типу 41 пацієнт не мав ознак функціональних ушкоджень МК та ЛШ, 19 пацієнтів мали ознаки структурно-функціональних ушкоджень МК та ЛШ.

Ймовірність виникнення функціональних ушкоджень МК та ЛШ у пацієнтів з ПМК і ЦД I типу визначається за розробленою формулою:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + \exp(-(3,088 \cdot X_1 + 131,752 \cdot X_2 + 3,197 \cdot X_3 - 139,054))},$$

де X_1 – FGF-2; X_2 – ІВТЛШ; X_3 – Індекс II+III ФГАГ2/к; 2 – група з коморбідною патологією; к – контроль.

Значення \hat{P} лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність функціональних ушкоджень МК і ЛШ.

Як видно з формули, в результаті аналізу, у підсумкове рівняння визначення коефіцієнту \hat{P} увійшли три фактори: рівень FGF-2 – з коефіцієнтом 3,088 ($p = 0,029$); Індекс ВТСЛШ – з коефіцієнтом 131,752 ($p = 0,048$) та Індекс II+III ФГАГ2/к – з коефіцієнтом 3,197 ($p = 0,047$). Отримані дані свідчать про участь FGF-2 у регуляції фібрилогенезу клапанно-шлуночкової зони ЛШ. Має місце дисбаланс у співвідношенні фракцій ГАГ з

переважанням II та III фракцій, які є елементами тригерного механізму щодо ініціації міксоматозно-дегенеративних процесів у клапанному апараті серця та мікросудинах. Дисбаланс наведених біомаркерів та ЕхоКГ-показників може передувати розвитку МН та діабетичної полімікроангіопатії.

Перевірка регресійної моделі продемонструвала її діагностичну цінність, яка склала 0,994 [0,981; 1,000]. Загальна точність моделі дорівнює 94,6%. Це досить високі показники, які дозволяють застосовувати запропоновану модель для раннього визначення ризику ускладненого перебігу ПМК у поєднанні з ЦД.

ВИСНОВКИ

На підставі проведеного комплексного дослідження в роботі вирішено актуальне наукове завдання щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу поєднаної патології ПМК та ЦД I типу шляхом проведення та інтерпретації клініко-епідеміологічних, клініко-анамнестичних даних, показників обміну колагену, основної речовини сполучної тканини, регуляції фібрилогенезу, структурно-функціонального стану міокарду та клапанного апарату серця, їх взаємозв'язків та створення математичної моделі прогнозування ускладненого перебігу коморбідної патології.

1. Популяційна розповсюдженість ПМК склала 12,6%, інших кардіальних проявів дисплазії СТ – 5,9%, з них додаткових хорд (ДХ) – 3,2%, пролапсу трикуспідального клапану (ПТК) – 2,7%. Поширеність зовнішніх дисплазій СТ, склала 41,7%, з них: гіпереластичність шкіри (ГЕШ) – 18,3%, сколіоз (СК) – 12,9%, плоскостопість (ПС) – 11,6%, гіпермобільності суглобів (ГМС) – 11,0%. Серед осіб з ПМК поширеність дисплазій була 68,5%, з них ДХ – 19,1%, зовнішніх дисплазій – 49,4%, що перевищувало їх поширеність в популяції, посилюючи системний вплив диспластичних процесів СТ на перебіг ПМК.

2. Рівень ВОП серед осіб з ізольованим ПМК склав $14,37 \pm 2,69$ ммоль/л, серед осіб з ЦД I типу без супутнього ПМК – $15,10 \pm 1,21$ ммоль/л, серед хворих на ПМК з ЦД мало місце більш значуще перевищення цього показника $17,98 \pm 2,02$ ммоль/л у порівнянні з контролем ($p=0,05$). Рівні ПЗОП були більш інформативними щодо розбіжностей між групами обстежених, так серед осіб з коморбідною патологією він був вищим – $16,06 \pm 1,54$ ммоль/л у порівнянні з групою ПМК без ЦД – $10,18 \pm 1,85$ ммоль/л ($p<0,02$) та з контролем – $8,7 \pm 0,81$ ммоль/л ($p<0,01$).

3. Загальний вміст ГАГ у порівнянні з контролем – $9,7 \pm 0,62$ ош був вищим в усіх групах хворих, а саме при ізольованому ПМК – $11,75 \pm 0,83$ ош, ізольованому ЦД I типу – $12,07 \pm 1,04$ ош і найвищим при їх поєднанні – $13,32 \pm 1,59$ ош, $p<0,05$. Рівні II фракції ГАГ серед осіб з ПМК в 1 та 2 групах були вищими порівняно з контролем – $3,14 \pm 0,2$ ош відповідно – $4,96 \pm 0,59$ ош ($p<0,05$) та $4,35 \pm 1,83$ ош ($p<0,05$), що асоціюється з ризиком розвитку дегенеративних процесів СТ МК. Рівні III фракції ГАГ були вищими у хворих на діабет 2 та 3 групи у порівнянні з контролем ($p<0,05$) незалежно від наявності, чи відсутності ПМК: $4,2 \pm 0,6$ ош; $3,9 \pm 0,5$ ош та $2,61 \pm 0,4$ ош, що асоціюється з ризиком розвитку діабетичної ангіопатії.

4. Рівні FGF-2 в групах хворих з ізольованим ПМК – $18,11 \pm 0,21$ пг/мл та

при його поєднанні з ЦД I типу – $23,8 \pm 0,27$ пг/мл були достовірно вищими порівняно з контролем – $14,20 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$). Відмічалася достовірна різниця у рівнях FGF-2 між 2 і 3 групами хворих з діабетом – $23,71 \pm 0,25$ пг/мл та $15,33 \pm 0,24$ пг/мл ($p < 0,01$). Рівні FGF-2 в 3 групі були достовірно вищими у осіб з тривалістю ЦД більше 10 років – $15,65 \pm 0,31$ ніж у контрольній групі – $14,2 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$). Рівні FGF-2 у хворих 2 групи були достовірно вищими ніж у 1 та 3 групах, а також у контролі, незалежно від стажу діабету.

5. ЕхоКГ-показники були інформативними щодо товщини МШП в 2 групі хворих у порівнянні з контролем: $8,7 \pm 0,11$ мм проти $8,2 \pm 0,17$ мм відповідно ($p < 0,05$) та УО ЛШ – $55,3 \pm 1,52$ мл і $60,6 \pm 1,84$ мл відповідно ($p < 0,05$). У хворих з тривалістю діабету більше 10 років з ПМК відмічалися достовірні розбіжності щодо товщини ЗС ЛШ – $8,8 \pm 0,20$ мм у порівнянні з контролем – $8,2 \pm 0,17$ та товщини МШП – $9,2 \pm 0,21$ мм у порівнянні з контролем $8,3 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$) та у порівнянні з 1 групою $8,3 \pm 0,15$ мм відповідно ($p < 0,05$).

6. Встановлено високу прогностичну значущість FGF-2, ІВТСЛШ, Індексу II+III ФГАГ2/к щодо визначення несприятливого перебігу ПМК із супутнім ЦД I типу за допомогою регресійного аналізу. У підсумкове рівняння визначення значення \hat{P} увійшли три фактори: рівень FGF-2 – з коефіцієнтом 3,088 ($p = 0,029$); Індекс ВТСЛШ – з коефіцієнтом 131,752 ($p = 0,048$) та Індекс II+III ФГАГ2/к – з коефіцієнтом 3,197 ($p = 0,047$). Перевірка регресійної моделі продемонструвала її діагностичну цінність, яка склала 0,994 [0,981; 1,000]. Загальна прогностична точність дорівнює 94,6%. Пріоритетна значимість представлених у формулі показників для прогнозу несприятливого перебігу захворювання свідчить про наявність прямого впливу регуляції FGF-2 на активацію фібрилогенезу у клапанно-шлуночковій зоні ЛШ. Дисбаланс у співвідношенні фракцій ГАГ з переважанням II та III фракцій, які формують основну речовину позаклітинного матриксу клапанних структур серця та базальних мембран мікросудин, асоціює з ініціацією міксоматозно-дегенеративних процесів у клапанному апараті серця та мікросудинах, що загрожує розвитком мітральної недостатності та діабетичної полімікроангіопатії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Виходячи з оціненого методом ВШ популяційного ризику наявності ПМК, при встановленні ГМС, Ск, АТК доцільно проведення ЕхоКГ дослідження з метою виявлення ПМК, враховуючи значну вірогідність його безсимптомного перебігу.

При проведенні обстеження осіб з коморбідною патологією для виявлення групи ризику щодо ускладненого перебігу захворювання запропоновано бінарну регресійну прогностичну модель вірогідності виникнення структурно-функціональних пошкоджень міокарду та клапанного апарату ЛШ.

У хворих з ПМК та ЦД I типу здійснювати ЕхоКГ моніторинг морфо-функціональних параметрів мітрального клапану та розраховувати Індекс

відносної товщини стінки лівого шлуночка. При Індексі ВТСЛШ $>0,40$ та\або ступеню пролабування стулок мітрального клапану >4 мм, мітральної регургітації вище >2 ступеня доцільно визначати відношення ВОП/ПЗОП, II та III фракції глікозоаміногліканів. Значення Індексу ВФГАГ2-к. $>1,46$ свідчить про зрушення метаболічних процесів в основній речовині СТ при коморбідній патології.

При ВОП/ПЗОП $<1,25$ та Індексі ВФГАГ2+3/к ГАГ/ГАГII+ГАГIII $>1,46$ рекомендовано визначати рівень FGF-2. При FGF-2 $>50\%$ від контрольних показників розраховувати прогноз ускладненого перебігу ПМК за розробленою регресійною формулою щодо розвитку сполучнотканинної дегенерації мітрального клапану.

До стандартного обстеження поряд з обов'язковим за протоколом клініко-лабораторним дослідженням доцільно долучити визначення рівня FGF-2 у сироватці крові у хворих з коморбідною патологією.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. **Ніколенко О.,** Павлов С., Павлова Г., Корж О. Стан обміну сполучної тканини при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. т. 5, №4(26). С. 189-195. (Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

2. **Ніколенко О.** Клінічна епідеміологія дисплазії сполучної тканини в студентській популяції. Пролапс мітрального клапану та фенотипічні ознаки ДСТ. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2020. №2. С. 160-163.

3. **Ніколенко О.,** Смірнов І., Основний фактор росту фіброblastів та внутрішньосерцева гемодинаміка при пролапсі мітрального клапана у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 25-30. (Здобувачем проведено збір та обробка матеріалу, концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування)

4. **Ніколенко О.,** Павлов С., Корж О. Рівні основного фактору росту фіброblastів і сульфатованих глікозаміногліканів в обміні сполучної тканини при пролапсі мітрального клапана та цукровим діабетом 1 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2021. № 1 (15). С. 83–87. (Здобувачем проведено збір та обробка матеріалу, аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

5. **Ніколенко О.,** Смірнов І. Стан обміну колагену та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. *Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2021. Вип. 41. С. 84–92. (Здобувачем проведено концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, аналіз і обробка отриманих результатів, написання, редагування тексту).

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

6. **Nikolenko O., Korzh O.** The study of fibroblast growth factor-2, sulfated glycosaminoglycans and oxyproline with mitral valve prolapse in combination with type1diabetes mellitus. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. № 2. С. 9–15. (Здобувачем проведено концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, обробка отриманих результатів, написання тексту).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Ніколенко О.** Показники антиоксидантної системи у хворих на цукровий діабет 1 типу з проявами дисплазії сполучної тканини. *Щорічні терапевтичні читання*. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: зб. матеріалів наук.-практ. конф., Харків, 20 квіт. 2018 р. С. 171.

8. **Ніколенко О.** Характеристика обміну сульфатованих глікозаміногліканів у хворих молодого віку на цукровий діабет 1 типу з проявами дисплазії сполучної тканини. *Щорічні терапевтичні читання*. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: зб. матеріалів наук.-практ. конф., Харків, 20 квіт. 2018 р. С. 172.

9. **Ніколенко О.** Основний фактор росту фіброblastів при пролапсі мітрального клапана у хворих на цукровий діабет 1 типу. *Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії*: матеріали міжнар. конф., 1-2 жовт. 2020 р., Київ. С. 95.

10. **Ніколенко О.** Оцінка фракцій сульфатованих глікозаміногліканів у осіб з пролапсом мітрального клапану за наявності коморбідної патології. *Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення*: матеріали міжнар. конф. Харків, 22 трав. 2020, С. 30.

11. **Ніколенко О., Смірнов І.** Сульфатовані глікозаміноглікани та основний фактор росту фіброblastів в обміні сполучної тканини при цукровому діабеті 1 типу за умов коморбідності. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології*: (Двадцяті Данилевські читання) у рамках реалізації науково - освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» матеріали міжнар. конф. Харків, 4-5 бер. 2021, С. 116-117.

12. **Ніколенко О.** Рівні основного фактору росту фіброblastів при пролапсі мітрального клапану в залежності від тривалості цукрового діабету 1 типу. *Щорічні терапевтичні читання, неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні*: матеріали міжнар. конф. Харків, 22 квіт. 2021.

13. **Ніколенко О.** Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при пролапсі мітрального клапану в залежності від тривалості цукрового діабету I типу. *Актуальні питання сучасної медицини*: матеріали XVIII міжнар. наук.-практ. конф., студентів, молодих вчених та фахівців, що присвяч. 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології мед. факультету

Харківського нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна, 23 квіт. 2021р.

АНОТАЦІЯ

Ніколенко О. Є. Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом I типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю – 14.01.02. – внутрішні хвороби. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерство освіти і науки України, Харків, 2021.

Робота присвячена підвищенню ефективності ранньої діагностики та прогнозування перебігу пролапсу мітрального клапана з цукровим діабетом I типу шляхом дослідження регуляції фибриллогенезу, показників метаболізму сполучної тканини та ехокардіографічних даних.

Було встановлено, що при поєднанні пролапсу мітрального клапану та цукрового діабету I типу відзначається зростання пептиднозв'язаного оксипроліну, фактора росту фібробластів FGF-2, II фракції глікозоаміногліканів. Показано, що структурно-функціональні параметри мітрального клапану і лівого шлуночка корелювали з показниками регуляції та обміну сполучної тканини.

Встановлено прогностичне значення щодо ремоделювання міокарду та дегенерації мітрального клапана FGF-2, індексу відносної товщини стінки лівого шлуночка, тривалості перебігу діабету > 10 років.

Ключові слова: пролапс мітрального клапану, цукровий діабет I типу, основний фактор росту фібробластів (FGF-2), обмін оксипроліну, фракції глікозоаміногліканів, ехокардіографічні показники.

ABSTRACT

Olena Ye. Nikolenko. The role of the fibroblast growth factor-2 in the regulation of connective tissue metabolism in patients with mitral valve prolapse and type 1 diabetes mellitus. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.02 – internal diseases (Medical sciences) – V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The primary goal of the research is to increase the efficiency of the early diagnosis and the prognosis about the course of mitral valve prolapse (MVP) in combination with type I diabetes mellitus (DM I), by specifying the interdependences in the pathogenesis of connective tissue (CT) dysplasia of the MV and left ventricular (LV) myocardium, based on the study of the fibroblast growth factor-2 (FGF-2), CT metabolism and echocardiographic (EchoCG) data among young people.

The sample group consisted of 98 patients between 18 and 33 years old. Consequently, 29 patients, which had a monomorbid mitral valve prolapse, were

examined in the CPMC of V. N. Karazin Kharkiv National University and CNC EKhtC "City Student Hospital" in the period from 2015 till 2018. They represent group 1. Other 69 patients were in inpatient treatment in the Endocrinology Department of CNC EKhtRC «Regional Clinical Hospital» in the period from 2018 till 2020. From them, 33 patients with DM I and mitral valve prolapse formed group 2 and 36 patients with monomorbid DM I formed group 3. There were no serious complications as a marker of a severe course of the disease. The control group included 20 apparently healthy individuals.

In order to establish the prognostic significance of connective tissue undifferentiated dysplasia signs (CTUD) in the course of MVP, 517 students of the V. N. Karazin Kharkiv National University took part in the study.

To estimate the characteristics and clinical course of MVP and DM, all patients underwent extensive clinical, laboratory and instrumental tests in accordance with the current protocols for DM providing care, echocardiography (EchoCG), as well as biochemical blood analysis with the determination of markers of connective tissue metabolic disorders such as free and peptide-bound oxyproline, total content and fractions of glycosaminoglycans and the determination of FGF-2 biomarker in blood serum.

Phenotypic characteristics of CTUD were found in 155 young people, which amounts to 41.7% of the sample group. Among them, 25.8% had skin hyperelasticity (SH), 23.2% had scoliosis (SC), 15.5% had flat feet (FF) and 10.3% had joint hypermobility (JH). Furthermore, 21.9% of the sample group showed a combination of two characteristics of CTUD, 3.9% combined three characteristics of CTUD, 74.8% had one characteristic of CTUD. The prevalence of MVP was 7.8%.

The concentration of free oxyproline was higher in patients with comorbid pathology in group 2 compared to the control group ($p = 0.05$). Also, a significant increase in measured values of peptide-bound oxyproline (PBOP) could be found in this group in comparison with group 1 (monomorbid MVP) ($p < 0.02$) and the control group ($p < 0.01$). The level of PBOP was higher in group 3 in comparison to the control group ($p < 0.05$). The ratio of free oxyproline and peptide-bound oxyproline was 25.9% lower in patients of group 2 than in group 1 and significantly lower by 35.7% than in the control group. That was due to the relative increase in the proportion of peptide-bound oxyproline, which indicates an increase in the proportion of atypical changes in collagen metabolism.

The values of GAG II fraction, which is represented in the main substance of the heart valve apparatus, were higher in group 2 and group 1 and respectively, compared to the control group ($p < 0.05$). The values of GAG III fraction were higher in diabetes patients in group 2 and 3 respectively, regardless of the presence or absence of MVP, compared to the control group. This is reliably due to the presence of heparan sulfate in the lamina densa of the basal membranes of blood vessels, which is a part of the GAG III fraction, and may indicate diabetic microangiopathic complications. Fibroblast growth factor-2 was higher in group 1, and in group 2, compared to the group 3 and the control group ($p < 0.01$).

According to EchoCG data in comorbid pathology, differences with the control group concerned the thickness of the interventricular septum (IVS), the posterior wall

of the LV, LV stroke volume ($p < 0.05$); moreover, in patients with a duration of diabetes over 10 years from the moment of clinical manifestation, the IVS thickness was significantly higher ($p < 0.05$).

We compared the effect of the diabetes duration (from the moment of clinical manifestation) on the FGF-2 concentration and the value of the main EchoCG signs. Patients with diabetes mellitus of less than 10 years duration were included in subgroups 2.1 and 3.1. Patients with diabetes duration over 10 years were included in subgroups 2.2 and 3.2. Among the latter, the FGF-2 concentration significantly exceeded this indicator in patients with a disease duration of ≤ 10 years (subgroups 2.1 and 3.1) ($p < 0.05$). The highest concentration of FGF 2 was in the subgroup 2.2 compared with subgroup 3.1 and compared with the control group ($p < 0.01$). The FGF-2 concentration in patients of subgroup 3.2 prevailed only in comparison with the control ($p < 0.01$). Higher values of EchoCG sings were found in subgroup 2.2 as compared to subgroup 2.1 for IVS thickness ($p < 0.05$), respectively, as well as for LVWS thickness ($p < 0.05$).

As a result, the prognostic values for the complicated course of MVP on the concentration of FGF-2, as well as FOP/PBOP, the indicators of the GAG II fraction and the index of the relative thickness of the LV wall were established. In the final equation of logistic regression with the determination of the coefficient z , the indicators of CT metabolism in group 1 and the data, obtained from patients with DM duration over 10 years in group 2, were involved.

Key words: mitral valve prolapse, type 1 diabetes mellitus, FGF-2, oxyproline metabolism, fractions of glycosaminoglycans, echocardiographic signs.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АТК – астенічний тип конституції
ВОП – вільний оксипролін
ВШ – відношення шансів
ГАГ – глікозоаміноглікани
ГЕШ – гіпереластичність шкіри
ГМС – гіпермобільність суглобів
ДІ – довірчі інтервали
ДМТ – дефіцит маси тіла
ДУ – державна установа
ДХ – додаткові хорди
ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕхоКГ – ехокардіографія
ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка
ІВТС ЛШ – індекс відносної товщини лівого шлуночка
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
ІХС – ішемічна хвороба серця
КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка
ЛШ – лівий шлуночок
МД – міксоматозна дегенерація
МК – мітральний клапан
МН – мітральна недостатність
МР – мітральна регургітація
МШП – міжшлуночкова перегородка
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
НАН – Національна академія наук
НГЛШ - ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ПЗКМ – позаклітинний матрикс
ПЗОП– пептиднозв'язаний оксипролін
ПМК – пролапс мітрального клапану
ПС – плоскостопість
ПТК – пролапс трикуспідального клапану
Ск – сколіоз
СН – серцева недостатність
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССС – серцево-судинна система
СТ – сполучна тканина
УО – ударний об'єм
ФБ - фібробласт
ФВ – фракція викиду
ЦД – цукровий діабет
FGF-2 – основний фактор росту фібробластів
TGF- β – трансформуючий фактор росту β